

**FÀRMAC ANASTRAZOL (Arimidex®)/
C. mama-adjuvència en malaltes que no puguin rebre tamoxifè
INFORME PER A LA COMISSIÓ FARMACOTERAPÈUTICA
Institut Català d'Oncologia
Servei de Farmàcia ICO Duran i Reynals
25/10/2004**

1.- Identificació del fàrmac:

Anastrozol(Arimidex®)

Presentació: comprimits 1 mg

Dispensació amb recepta mèdica i aportació reduïda.

Laboratori Astra Zeneca. PVP envàs 28 comprimits: 126,37 €

2.- Sol·licitud:

Indicació sol·licitada: tractament adjuvant del càncer mama en pacient postmenopàusica, receptor hormonal positiu i mala tolerància a tamoxifè.

3.- Descripció farmacològica:

3a.- Indicacions aprovades a Espanya/EMEA/FDA

➤ **Espanya/EMEA**

- Tractament del càncer mama avançat en dones post-menopàusiques. No s'ha demostrat la seva eficàcia en pacients amb receptor estrogènic negatiu a menys que hagin presentat una resposta clínica positiva prèvia a tamoxifè.
- Tractament adjuvant de dones post menopàusiques que presenten càncer de mama invasiu en estadis inicials amb receptor estrogènic positiu i que no puguin rebre una teràpia amb tamoxifè degut a l'alt risc de tromboembolisme o alteracions endometrials.

➤ **FDA**

- Primera línia de tractament, en càncer de mama en dona post menopàusica amb receptor hormonal positiu o receptor hormonal desconegut, localment avançat o metastàtic.
- Segona línia de tractament, en càncer de mama avançat en dona post menopàusica després de tractament amb tamoxifè.
- Tractament adjuvant en dones post-menopàusiques amb receptors hormonals positius amb càncer de mama en estadis inicials (setembre 2002).

3b.- Mecanisme d'acció

Grup terapèutic: L02BG

Anastrozol és un inhibidor de la aromatasas no esteroide selectiu i potent. De igual manera que els altres inhibidors de l'aromatasa, disminueixi els nivells d'estrogen per inhibició de la conversió d'androstenediona a estrona per l'aromatasa en teixits perifèrics.

3c.- Posologia

Oral, 1 mg/24h.

No es recomana ajust de dosi en alteració renal ni hepàtica lleu.

Duració del tractament : en estadis inicials la duració del tractament és de 5 anys.

3d.- Farmacocinètica

Presenta una absorció ràpida, amb concentracions plasmàtiques màximes en les 2 hores següents a l'administració i s'elimina lentament (semivida eliminació: 50 hores). Es metabolitza per via hepàtica. Els aliments disminueixen lleugerament la taxa d'absorció però no la extensió. El pic de resposta es presenta a les 2 setmanes de tractament

3e.- Interaccions

S'han descrit interaccions amb fàrmacs que afectin la seva via de metabolització hepàtica.

La interacció amb els aliments no s'ha demostrat que tingui efectes significatius sobre les concentracions plasmàtiques.

3f._ Efectes adversos

Els efectes adversos mes freqüents son:

- Dermatològiques: freqüents erupcions exantemàtiques fragilitat capil·lar, molt rarament eritema multiforme i síndrome Stevens-Johnson
- Cardiovasculars: fogots (>10%), rarament: edema maleolar, tromboembolisme (<1%)
- Digestius: freqüent nàusees, diarrees, rarament anorèxia, vòmits, restrenyiment
- Genitourinari: freqüent sequedat vaginal, rarament hemorràgia vaginal
- Metabòliques: freqüent augment de pes, rarament hipercolesterolèmia
- Musculoesquelètiques: freqüent artràlgia, rigidesa articular, dolor ossi, dolor pèlvic

3g._ Precaucions i contraindicacions

S'ha d'utilitzar amb precaució en malaltes amb antecedents de malaltia tromboembòlica i amb risc de complicacions d'edema o guany de pes.

Esta contraindicat en:

- Dona pre-menopàusica
- Dona embarassada o en període de lactància
- Pacient amb alteració renal greu
- Pacient amb alteració hepàtica greu
- Pacient amb hipersensibilitat reconeguda a anastrozol

4.- Avaluació d'eficàcia:

La eficàcia de anastrozol 1 mg/ dia (A) sol o en combinació amb tamoxifè (C), respecte tamoxifè 20 mg/dia (TAM) en dona post-menopàusica amb càncer de mama d'estadis inicials es basa en l'estudi **ATAC**: assaig clínic fase III pivotal, randomitzat, multicèntric, doble cec, de 5 anys de durada, que inclou 9366 dones post menopàusiques amb càncer de mama en estadi inicial que han completat tractament primari i eren candidates a tractament hormonal. L'objectiu principal era supervivència lliure de malaltia, i també es va avaluar la probabilitat de recurrències els efectes adversos. El 84% de les dones presentaven receptor hormonal positius.

D'aquest estudi s'han fet 2 anàlisis: a la mitjana de seguiment de 33 mesos i als 47 mesos. En les dades exposades no s'inclouen les del tractament de combinació per no diferències amb grup TAM.

- Objectiu principal:

	Grup A	Grup TAM	HR (IC 95%) A vs TAM	p	RAR NNT
Supervivència lliure de malaltia als 4 anys	86,9 %	84,5 %	0.86 (0,76-0,99)	0.03	2,4% 41,66
Supervivència lliure de malaltia als 3 anys	89,4%	87,4%	0,83 (0,71-0,96)	0,013	2% 50

- Objectius secundaris:

	HR (IC 95%) A vs TAM	p	NNT
Temps a la recurrència avaluat als 4 anys	0,83 (0,71-0,96)	0,015	43,5
Temps a la recurrència avaluat als 3 anys	0,79 (0,67-0,94)	0,008	-

- Subgrup Receptors Hormonals positius:

	Grup A	Grup TAM	HR (IC 95%) A vs TAM	p	RAR NNT
Supervivència lliure de malaltia avaluació als 4 anys	-	-	0,82 (0,70-0,96)	0,014	2,9% 34,5
Supervivència lliure de malaltia avaluació als 3 anys	91,2%	89,3%	0,78 (0,65-0,93)	0,005	1,9% 52,6
Temps a la recurrència avaluat als 4 anys	-	-	0,78 (0,65-0,93)	0,007	-
Temps a la recurrència avaluat als 3 anys	-	-	0,73 (0,59-0,9)	0,003	-

5.- Avaluació de seguretat:

Anastrozol va ser millor tolerat que tamoxifè, mostrant una menor incidència de càncer d'endometri, sagnat vaginal, fogots, accidents cerebrovasculars i tromboembòlics. No obstant, anastrozol presentà una major incidència de trastorns musculoesquelètics i fractures. En la taula a continuació s'indiquen les incidències descrites en l'avaluació a 4 anys:

Efecte advers	Nº pacients (%)			NNH A vs TAM
	A (n=3092)	TAM (n=093)	Combinació (n=3097)	
Càncer endometri	3 (0.1)	15 (0.7)	9 (0.4)	
Sagnat vaginal	147 (4.8)	270 (8.7)	265 (8.6)	3,9% 25,6
Fogots	1082(35)	1246 (40.3)	1261 (40.7)	
Accidents cardiovasculars	86 (2.8)	67 (2.2)	78 (2.5)	
Accidents cerebrovasculars	34 (1.1)	70 (2.3)	60 (1.9)	1,2% 83,3
Nàusees i vòmits	346 (11.2)	339(11)	379(12.2)	
Fatiga	512 (16.6)	491 (15.9)	468 (15.1)	
Alteracions comportament	519(16.8)	508 (16.4)	506 (16.3)	
Descargues vaginals	94 (3)	378 (12.2)	368 (11.9)	9,2% 10,8
Tromboembolismes totals	68 (2.2)	116 (3.8)	136 (4.4)	1,6% 62,5
Tromboembolisme venós profund	35 (1.1)	57 (1.8)	70 (2.3)	
Cataractes	124(4)	139 (4.5)	126(4.1)	
<i>Fractures</i>	<i>219 (7.1)</i>	<i>137 (4.4)</i>	<i>178 (5.7)</i>	
<i>Trastorns musculoesquelètics</i>	<i>936 (30.3)</i>	<i>732 (23.7)</i>	<i>765 (24.7)</i>	

6.- Avaluació econòmica:

6a.- Cost tractament/dia comparat

Cost comparat per dosi segons PVP (€)		
Fàrmac	TAM	A
Dosis/dia	20 mg/dia oral	1mg/dia oral
Cost/dia €	0,299 €	4,51 €
Cost/anual €	109 €	1,647 €
Cost/5 anys €	545€	8.237€

6b Cost-eficàcia incremental

- Grup total de malaltes

	RAR	NNT	Cost per una malalta mes sense malaltia a 4 anys
Supervivència lliure de malaltia als 4 anys	2,4%	41,66	320.446 €/ 5 anys

- Subgrup RHP

	RAR	NNT	Cost per una malalta mes sense malaltia a 4 anys
Supervivència lliure de malaltia als 4 anys	2,9%	34,5	265.374€/5 anys

- Efectes adversos

	RAR	NNH	Cost per una malalta mes sense efecte advers a 4 anys
Sagnat vaginal	3,9%	25,6	196.915€
Descargues vaginals	9,2%	10,8	83.074€
Accident cerebrovascular	1,2%	83,3	640.743€
Tromboembolismes totals	1,6%	62,5	480.750€

8.- Bibliografia:

- Baum M, Budzar AU, Cuzick J, Forbes J, Houghton JH, Klijn JG, Sahmoud. ATAC Trialists' Group. Anastrozole alone or in combination with tamoxifen versus tamoxifen alone for adjuvant treatment of postmenopausal women with early breast cancer: first results of the ATAC randomised trial. Lancet 2002 Nov 9;360(9344):1520.
- Baum M, Buzdar A, Cuzick J, Forbes J, Houghton J, Howell A, Sahmoud T. The ATAC (Arimidex, Tamoxifen Alone or in Combination) Trialists' Group
Anastrozole alone or in combination with tamoxifen versus tamoxifen alone for adjuvant treatment of postmenopausal women with early-stage breast cancer: results of the ATAC (Arimidex, Tamoxifen Alone or in Combination) trial efficacy and safety update analyses. Cancer. 2003 Nov 1;98(9):1802-10
- Drugdex® Information System, Micromedex Inc Englewood, Colorado. Drug Evaluation Monograph of Anastrozole.
- Monografia Arimidex®
- FDA (www.fda.gov)
- Base de datos de medicamentos. Consejo General de Colegios Oficiales de Farmaceuticos 2004.